



تغییرات هیستولوژیک بیضه موشهای صحرایی نر بالغ تیمار شده با بوسولفان به دنبال مصرف عصاره گیاهی دارچین و رازیانه

The testis histological changes of adult male rats treated with busulfan after taking of Cinammon and Fennel extract



علوم پزشکی قزوین



منابع



اطلاعات تفصیلی



مجری و همکاران



صفحه نخست سامانه

چاپ صفحه

مجریان: فریبا ظفری

کلمات کلیدی: دارچین-رازیانه-بوسولفان



اطلاعات کلی طرح

کد طرح	۱۴۰۰۱۸۰۹
عنوان فارسی طرح	تغییرات هیستولوژیک بیضه موشهای صحرایی نر بالغ تیمار شده با بوسولفان به دنبال مصرف عصاره گیاهی دارچین و رازیانه
عنوان لاتین طرح	The testis histological changes of adult male rats treated with busulfan after taking of Cinammon and Fennel extract
کلمات کلیدی	دارچین-رازیانه-بوسولفان
نوع طرح	
نوع مطالعه	
مدت اجراء - روز	۷۰۰

ضرورت انجام تحقیق	یکی از مسایل پیچیده علم پزشکی ناباروری است. ناباروری مشکلی است که در سراسر جهان تمامی جوامع با آن درگیر هستند و پیامدهای روانی- اجتماعی را به دنبال دارد. یکی از عمده ترین مواردی که در مردان و زنان مبتلا به سرطان ایجاد نگرانی می کند مساله ناباروری می باشد به ویژه آنان که در سن باروری بوده و تحت شیمی درمانی قرار می گیرند. بوسولفان به دلیل خاصیت الکیله کنندگی DNA دارای تاثیر سوء به سلولهایی است که دارای قدرت تقسیم بیشتری هستند، به همین دلیل بیشترین اثر خود را روی اسپرماتوگونی میگذارند[۳, ۴]. استناد به شواهد به دست آمده از مطالعات مختلف، تایید کننده این حقیقت است که عصاره دارچین در بهبود عملکرد سیستم تولید مثل در موش های آزمایشگاهی موثر بوده است[۶-۹]. رازیانه نیز با نام علمی <i>Fennel (Foeniculum vulgare)</i> ، یکی دیگر از گیاهان دارویی رایج در بین مردم ساکن ایران، هند و چین است که به مصارف درمانی متعددی میرسد[۱۰]. نقش این گیاه در تولید استروژن آن را به مصارف زیادی در بین زنان رایج نموده است که از جمله آن تقویت قوای جنسی می باشد ولی از تاثیر آن بروی سیستم تناسلی مذکر نتایج مشابهی بدست نیامده است[۱۱, ۱۲].
هدف کلی	تغییرات هیستولوژیک بیضه موشهای صحرایی نر بالغ تیمار شده با بوسولفان به دنبال مصرف عصاره گیاهی دارچین و رازیانه
خلاصه روش کار	- آماده سازی حیوان آزمایشگاهی -ایجاد مدل اولیگواسپرمی به دنبال مصرف بوسولفان تهیه عصاره دارچین و رازیانه نمونه گیری از بافت بیضه و بررسی بافت شناسی



اطلاعات مجری و همکاران

نام و نام خانوادگی	سمت در طرح	نوع همکاری	درجه تحصیلی	پست الکترونیک
فریبا ظفری	مجری	استاد راهنما	دکتر - PHD	fariba.zafari@yahoo.com f.zafari@qums.ac.ir
رنا محمدیوسف	همکار			ranayousefi۱۹۹۲@yahoo.com
فاطمه یونسی	همکار			dr_fatima۱۹۹۲@yahoo.com
راضیه چگینی	همکار			



اطلاعات تفصیلی

عنوان	متن
چکیده طرح	
پیشینه طرح	چنانچه در بررسی متون ذکر شده استفاده از عصاره های گیاهی دارچین و رازیانه در درمان مشکلات ناباروری در هر دوجنس در طب باستانی ایران مورد استفاده داشته است.
فهرست کلی فصول	تاثیر شیمی درمانی بر باروری مزایای استفاده از عصاره دارچین و رازیانه در طب سنتی و درمان ناباروری ایجاد مدل حیوانی برای اولیگواسپرمی و آرواسپرمی بوسیله تزریق بوسولفان استخراج عصاره دارچین و رازیانه و استفاده جهت بهبود عوارض ناشی از تزریق

بوسولفان بررسی های بافت شناسی بیضه جهت تایید اثربخشی عصاره های گیاهی در درمان ناباروری

هدف از اجرا	استفاده از عصاره های گیاهی موجود در طبیعت ایران جهت بهبود عملکرد جنسی در بیماران سرطانی درمان شده
فرضیات یا سوالات پژوهشی	۱- وزن بیضه موشهای صحرایی تیمار شده با بوسولفان در گروههای درمان شده با دارچین و رازیانه نسبت به گروههای کنترل افزایش داشته است. ۲- تعداد سلولهای اسپرماتوگونی، اسپرماتوسیت اولیه، اسپرماتید، سرتولی و لیدیگ سل در گروههای درمان شده با دارچین و رازیانه نسبت به گروههای کنترل افزایش داشته است. ۳- سطح سرمی هورمون تستوسترون در خون موشهای صحرایی در گروههای درمان شده با دارچین و رازیانه نسبت به گروههای کنترل افزایش داشته است. ۴- قدرت باروری موشهای نر تیمار شده با سولفان تحت تاثیر اثر درمانی عصاره دارچین و رازیانه در گروههای درمان شده با دارچین و رازیانه نسبت به گروههای کنترل افزایش داشته است
چه موسساتی می توانند از نتایج طرح استفاده نمایند؟	بیمارستانها و کلینیک های بهبود باروری
در صورت ساخت دستگاه نظر صنعت و داوران	
کلید واژه های فارسی	دارچین- رازیانه- بوسولفان- بیضه
روش پژوهش و تکنیک های اجرایی	<p>- آماده سازی حیوان آزمایشگاهی در این تحقیق از موشهای صحرایی نر بالغ در محدوده وزنی ۲۰۰-۱۸۰ گرم استفاده میشود که در شرایط آزمایشگاهی نرمال با دسترسی به آب و غذای کافی و در محیط با درجه حرارت مناسب و رعایت سیکل خواب و بیداری، طبق پروتکل استاندارد نگهداری از حیوانات آزمایشگاهی، در مرکز تکثیر و رشد حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی قزوین استفاده میشود. تعداد تخمین زده شده در این مطالعه حدود ۵۰ سر حیوان می باشد. - ایجاد مدل اولیگواسپرمی تزریق ۲۰ mg/kg بوسولفان به طریقه داخل صفاقی - تهیه عصاره دارچین و رازیانه حل کردن ۲۴ گرم پودر دارچین در ۲۰ سی سی الکل اتیلیک طبی ۹۶ درصد، سپس ۲۴ ساعت نگهداری در دمای اتاق، قرار دادن محلول فوق بروی شیکر به مدت ۴ دقیقه، سپس صاف کردن محلول به دست آمده و خشک کردن کاغذ صافی و پودر باقی مانده بروی آن. با مقایسه اختلاف وزن پودر باقی مانده بروی کاغذ صافی و مقدار اولیه دارچین، میتوان به میزان دارچین حل شده پی برد. سپس جهت حذف الکل، محلول فوق در محیط اتاق و در جای عاری از آلودگی به مدت چهل و هشت قرار داده میشود تا الکل تبخیر شود. وقت حجم محلول به حدود ۵ سی سی رسید با اضافه کردن نرمال سالین، حجم محلول را به ۱۵۰ سی سی میرسانیم. - گروههای آزمایشی گروه کنترل یا شاهد: حیوانات سالم بدون انجام هیچ مداخله ای گروه شم: حیوانات تیمار شده با بوسولفان + درمان با آب مقطر گروه تجربی ۱: حیوانات تیمار شده با بوسولفان + درمان با عصاره دارچین با دوز ۲۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن گروه تجربی ۲: حیوانات تیمار شده با بوسولفان + درمان با عصاره رازیانه با دوز میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن گروه تجربی ۳: حیوانات تیمار شده با بوسولفان + درمان با عصاره دارچین + رازیانه با دوز میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن ۳- روش نمونه گیری (sampling procedures): بیهوشی عمیق حیوان به کمک تزریق کتامین و زیلازین : ۱۰۰ mg/kg کتامین و ۱۰ mg/kg زیلازین خونگیری از قلب حیوان جهت بررسی سطح سرمی تستوسترون با کمک کیت سنجش این هورمون خارج نمودن بیضه ها و توزین آنها انتقال بیضه و اپیدیدیم به داخل فیکساتیو و بعد از آماده سازی و تهیه لام، رنگ آمیزی H&E جهت مطالعات بافتی عکس برداری از مقاطع تهیه شده با میکروسکوپ مجهز به دوربین و شمارش سلولها و اندازه گیری قطر لوله ها با استفاده از نرم افزار Image-J.</p>
دلایل ضرورت و توجیه انجام کار	با توجه به تحقیقات اندک انجام شده بروی اثر رازیانه در سیستم تناسلی مذکر و وجود تناقض بین نتایج موجود، و با تاکید بر اینکه

عصاره دارچین در درمان عوارض جنسی ناشی از دیابت در بیماران دیابتی کاربرد داشته است و نتایج مفیدی حاصل نموده است، پیش بینی می شود که مصرف این عصاره به تنهایی و یا به صورت ترکیبی بتواند در کاهش آسیب های وارده به سلولهای جنسی و سلولهای تولید کننده هورمون تستوسترون موثر باشد. در این مطالعه بر آنیم که به بررسی اثر ترکیبی عصاره دارچین و رازیانه در بهبود عملکرد جنسی موشهای نر بالغی بپردازیم که در اثر تزریق بوسولفان دچار اولیگواسپرمی و آزواسپرمی شده اند، امید که نتایج این مطالعه بتواند افق جدیدی جهت بهبود آسیب های وارده به سلولهای جنسی جوانان مبتلا به کانسر که قبلا تحت شیمی درمانی قرار گرفته اند و اکنون تصمیم به باروری دارند، ایجاد کند.

کلید واژه های فارسی بازنگری شده	دارچین-رازیانه-بوسولفان
فهرست منابع و مراجع علمی داخلی	
فهرست منابع و مراجع علمی خارجی	<p>۱. Howell, S.J. and S.M. Shalet, Spermatogenesis after cancer treatment: damage and recovery. Journal of the National Cancer Institute. Monographs, ۲۰۰۴(۳۴): p. ۱۲-۱۷. ۲. Schrader, M., et al., The impact of chemotherapy on male fertility: a survey of thebiologic basis and clinical aspects. Reproductive Toxicology, ۲۰۰۱. ۱۵(۶): p. ۶۱۱-۶۱۷. ۳. Udagawa, K., et al., GnRH analog, leuporelin acetate, promotes regeneration of rat spermatogenesis after severe chemical damage. International journal of urology, ۲۰۰۱. ۸(۱۱): p. ۶۱۵-۶۲۲. ۴. Brinster, R.L., Germline stem cell transplantation and transgenesis. science, ۲۰۰۲. ۲۹۶(۵۵۷۶): p. ۲۱۷۴-۲۱۷۶. ۵. Nagano, M., M.R. Avarbock, and R.L. Brinster, Pattern and kinetics of mouse donor spermatogonial stem cell colonization in recipient testes. Biology of Reproduction, ۱۹۹۹. ۶۰(۶): p. ۱۴۲۹-۱۴۳۶. ۶. Brinster, C.J., et al., Restoration of fertility by germ cell transplantation requires effective recipient preparation. Biology of Reproduction, ۲۰۰۳. ۶۹(۲): p. ۴۱۲-۴۲۰. ۷. Mathew, S. and T.E. Abraham, Studies on the antioxidant activities of cinnamon (Cinnamomum verum) bark extracts, through various in vitro models. Food Chemistry, ۲۰۰۶. ۹۴(۴): p. ۵۲۰-۵۲۸. ۸. Anderson, R., et al., The effect of cinnamon on diabetes in adult male rats. Isolation Food Chem, ۲۰۰۴. ۱۴: p. ۵۲-۷۰. ۹. Singh, G., S. Maurya, and C.A. Catalan, A comparison of chemical, antioxidant and antimicrobial studies of cinnamon leaf and bark volatile oils, oleoresins and their constituents. Food and Chemical Toxicology, ۲۰۰۷. ۴۵(۹): p. ۱۶۵۰-۱۶۶۱. ۱۰. Kamath, J.V., A. Rana, and A. Roy Chowdhury, Pro-healing effect of Cinnamomum zeylanicum bark. Phytotherapy Research, ۲۰۰۳. ۱۷(۸): p. ۹۷۰-۹۷۲. ۱۱. Khan, A., et al., Cinnamon improves glucose and lipids of people with type ۲ diabetes. Diabetes care, ۲۰۰۳. ۲۶(۱۲): p. ۳۲۱۵-۳۲۱۸. ۱۲. Nir, Y., et al., Controlled trial of the effect of cinnamon extract on Helicobacter pylori. Helicobacter, ۲۰۰۰. ۵(۲): p. ۹۴-۹۷. ۱۳. Skidmore, R., Handbook of Herbs and Netura Sup-plemmts. ۲۰۰۲, St Louis, Mosey. ۱۴. Shagauo, R. and A. Davidson, The effect of Cinna-momum zeylanicum on histological structure of testis in rats. Endocrinology, ۲۰۰۶. ۶۳: p. ۲۴۱-۲۵۲. ۱۵. Jahromi, V.H., K. Parivar, and M.</p>

Forozanfar, The effect of cinnamon extract on spermatogenesis hormonal axis of pituitary gonad in mice. *Iranian Journal of Applied Animal Science*, ۲۰۱۱. ۱(۲): p. ۹۹-۱۰۳.

۱۶. Shalaby, M. and S.M. Mouneir, Effect of zingiber officinale roots and cinnamon zeylanicum bark on fertility of male diabetic rats. *Global Veterinaria*, ۲۰۱۰. ۵(۶): p. ۳۴۱-۳۴۷.

۱۷. Ramalho-Santos, J., S. Amaral, and P.J. Oliveira, Diabetes and the impairment of reproductive function: possible role of mitochondria and reactive oxygen species. *Current diabetes reviews*, ۲۰۰۸. ۴(۱): p. ۴۶-۵۴.

۱۸. Moselhy, S.S. and H.K. Ali, Hepatoprotective effect of cinnamon extracts against carbon tetrachloride induced oxidative stress and liver injury in rats. *Biological research*, ۲۰۰۹. ۴۲(۱): p. ۹۳-۹۸.

۱۹. Yoshimura, Y., et al., Impact of oxidative stress and supplementation with vitamins E and C on testes morphology in rats. *Journal of Reproduction and Development (Japan)*, ۲۰۰۶. ۲۰. Agarwal, A., et al., Reactive oxygen species as an independent marker of male factor infertility. *Fertility and sterility*, ۲۰۰۶. ۸۶(۴): p. ۸۷۸-۸۸۵.

۲۱. Yen, G.-C. and P.-D. Duh, Antioxidative properties of methanolic extracts from peanut hulls. *Journal of the American Oil Chemists' Society*, ۱۹۹۳. ۷۰(۴): p. ۳۸۳-۳۸۶.

۲۲. Khaki, A., Effect of Cinnamomum zeylanicum on Spermatogenesis. *Iranian Red Crescent Medical Journal*, ۲۰۱۵. ۱۷(۲). ۲۳. JEDLINSKA-KRAKOWSKA, M., et al., Impact of oxidative stress and supplementation with vitamins E and C on testes morphology in rats. *Journal of Reproduction and Development*, ۲۰۰۶. ۵۲(۲): p. ۲۰۳-۲۰۹.

۲۴. Yüce, A., et al., Effectiveness of cinnamon (Cinnamomum zeylanicum) bark oil in the prevention of carbon tetrachloride-induced damages on the male reproductive system. *Andrologia*, ۲۰۱۴. ۴۶(۳): p. ۲۶۳-۲۷۲.

خلاصه نتیجه اجرای طرح

دارچین گیاهی با نام علمی سیناموموم زینالیکوم و متعلق به خانواده برگ بوهاست. این گیاه گرچه بیشتر به عنوان چاشنی در آشپزی و شیرینی پزی کاربرد دارد ولی از مصارف درمانی بسیار وسیع آن نباید غافل بود. دارچین یکی از قدیمی ترین گیاهان دارویی است که در طب سنتی ایران و هند توجه خاصی به آن شده است [۱۳]. نتایج تحقیقات نشان دهنده افزایش میزان هورمونهای FSH و LH در موشهای تیمار شده با عصاره الکی دارچین به صورت داخل صفاقی و در دوزهای ۵۰، ۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم به مدت ۲۰ روز است، که میتواند ناشی از اثرات این ترکیب بر محور هیپوتالاموس هیپوفیز بیضه و در نهایت افزایش هورمونهای مذکور باشد [۱۴]. محور هیپوتالاموس هیپوفیز نیز میتواند تحت تاثیر عوامل کنترلی مثبت و یا منفی چون نیتریک اکساید قرار گیرد. این ملکول سبب افزایش سطح گنادوتروپین ها و LH، افزایش فعالیت اسپرم و القای نعوظ در مردان شود [۱۵، ۱۶]. همچنین ناقل های عصبی دیگری چون اپی نفرین با فعال سازی سنتز نیتریک اکساید سبب تحریک هورمون آزاد کننده LH و در نهایت افزایش ترشح LH میشود [۱۷]. تحقیقات نشان دهنده این واقعیت است که ترشح نوراپی نفرین تحت تاثیر سینامالیدید (عمده ترین ترکیب دارچین)، افزایش می یابد، به این صورت که این ترکیب موجب اتصال یون کلسیم به غشاء و آزاد سازی CAMP شده و در نتیجه افزایش ترشح نور اپی نفرین می شود. هورمون لپتین نیز به واسطه سنتز نیتریک اکساید عصبی باعث افزایش ترشح FSH می شود. بنابراین

سابقه علمی طرح و پژوهش های انجام شده با ذکر مأخذ به ویژه در ایران

تحقیقات موجود علت افزایش هورمونهای FSH و LH را نتیجه اثر مستقیم یا غیر مستقیم ترکیبات دارچین به ویژه سینامالدئید در افزایش سنتز نیتریک اکساید میدانند [۱۸]. از سویی دیگر مدرسی و همکارانش نشان دادند که در دوزهای ۵۰ mg/kg و ۱۰۰ mg/kg سطح سرمی تستوسترون افزایش یافته که به افزایش میزان LH در این دوزها و تاثیر مستقیم آن بر سنتز تستوسترون نسبت داده شده است اما میزان تستوسترون در دوزهای ۲۰۰ mg/kg و ۴۰۰ mg/kg دچار کاهش شده در حالیکه در همین دوز میزان LH همچنان در حال افزایش است [۱۴]، کاهش میزان تستوسترون در این حالت را به افزایش میزان لپتین مرتبط دانسته اند چراکه لپتین عاملی است در افزایش استروژن و کاهش آندروژن [۱۹]، همینطور که در دوزهای مذکور با کاهش میزان هورمون آزاد کننده LH رو به رو هستیم که میتواند علت احتمالی دیگر در کاهش میزان ترشح تستوسترون باشد چراکه این هورمون سبب افزایش ترشح FSH و LH شده و از طرفی با کاهش گیرنده های LH موجود در بیضه از سنتز و ترشح تستوسترون جلوگیری می کند [۱۴]. در مطالعات دیگر نیز ترکیب دلتا-کادنین موجود در دارچین را فاکتور موثر دیگر در جهت افزایش میزان تستوسترون دانسته اند [۲۰]. تحقیقات موید آن است که مصرف خوراکی عصاره دارچین حداقل برای ۶۵ روز در موشهای دیابتی که با کاهش عملکرد بیضه ها رو به رو بوده اند نتایج مفیدی مبنی بر افزایش وزن بیضه و سمینال وزیکل، بهبود کیفیت و وزن ماده منی، افزایش تعداد، فعالیت، Viability و تحرک اسپرم، کاهش تعداد اسپرم های غیر طبیعی و در نهایت افزایش سطح سرمی تستوسترون خون به دنبال داشته است [۹]. مطالعات دیگر ثابت کرده اند که نوروپاتی و اختلالات عروقی در بیماران دیابتی می تواند مرتبط با نقص عملکرد جنسی آنها باشد که در این صورت مصرف عصاره دارچین در این بیماران همزمان با بهبود سیستم تولید مثل، مشکلات دیگر آنها که ناشی از اختلال عروقی و عصبی است را نیز کاهش میدهد [۲۱]. دارچین همچنین بصورت ترکیبی همراه با سایر گیاهان دارویی و حتی ویتامین ها جهت مصارف درمانی مورد استفاده قرار میگیرد، به عنوان مثال ترکیب دارچین با ویتامین های A-B-C و E نیز سبب افزایش کارکرد سد خونی بیضه ای و در نتیجه حفاظت از DNA اسپرم در مقابل استرس های اکسیداتیو ایجاد شده توسط رادیکالهای آزاد شده است [۲۲]. تجویز عصاره دارچین با نتایجی چون افزایش وزن بیضه و اپیدیدیم، افزایش کیفیت اسپرم و کاهش سطح LPO و کاهش میزان آپوپتوزیس در رده سلولهای جنسی توام بوده است [۲۳]. رازیانه نیز یکی دیگر از گیاهان دارویی با خواص فارماکولوژیکی متعدد است که در طب سنتی کشورهای شرق آسیا چون هند و چین و ایران از دیر باز مورد استفاده بوده است. از خواص این گیاه میتوان به اثرات ضد قارچ، ضد اضطراب، ضد باکتری، ضد کولیک های روده، ضد دیابت و اشاره کرد، در این میان اثر محرک و مولد تولید استروژن بودن رازیانه مورد توجه خاص بوده که در بسیاری موارد چون افزایش میل جنسی در جنس مونث، تسهیل زایمان، رفع درد های قاعدگی و افزایش ترشح شیر مورد استفاده قرار گرفته است [۱۰]. ماده موثره این گیاه را آاناتول، دی آاناتول و فوتوآاناتول دانسته اند. علیرغم اینکه بیشترین مطالعات انجام شده بروی اثرات جنسی رازیانه بر جنس مونث انجام شده است ولی تحقیقاتی نیز موجود هست که به تاثیر آن بروی سیستم تناسلی مذکر میپردازد. شواهد حاکی از آنست که مصرف ۱۵ روزه رازیانه به شکل تزریق داخل صفاقی در دوزهای ۱۴۰-۷۰-۳۵ mg/kg و ۲۸۰ mg/kg در موشهای صحرایی سبب کاهش قابل توجه میزان هورمونهای تستوسترون، FSH و LH شده است [۱۲]. اما نتایج مطالعه ای دیگر توسط همین محقق بروی اثر رازیانه در سیستم تناسلی مذکر دارای تناقض با نتایج مطالعه بالا است، ابراهیم و همکارانش این بار به بررسی تاثیر آنتی اکسیدانی رازیانه بروی سیستم تناسلی موشهایی پرداختند که به علت مجاورت با دود تنباکو دچار آسیب های جدی در سیستم تناسلی خود شده بودند، این آسیب ها شامل جدا شدن اسپرماتوگونی ها از غشاء پایه، ضخیم شدن جدار لوله های سمی نفروز و نکروز وسیع اسپرماتوسیت ها بود. این گروه محقق سپس حیوانات مذکور را برای ۶۰ روز تحت درمان با عصاره رازیانه به شکل خوراکی و با دوز ۱ mg/kg قرار دادند و سپس کاهش شدت تخریب لوله ها و افزایش تعداد اسپرماتوسیت ها و اشکال بالغ اسپرم را مشاهده کردند که حاکی از تاثیر مثبت این درمان در این مطالعه بود [۱۱].

ملاحظات گروه	
ملاحظات ناظر	
HomeAddress	کرج خیابان شهید صدوقی - کوچه بسیج - کوچه عدالت - پلاک ۵۶
WorkPlace	گروه علوم تشریح دانشگاه علوم پزشکی قزوین
جامعه مورد مطالعه و روش نمونه گیری	<p>در این تحقیق از موشهای صحرایی نر بالغ در محدوده وزنی ۲۰۰-۱۸۰ گرم استفاده میشود که در شرایط آزمایشگاهی نرمال با دسترسی به آب و غذای کافی و در محیط با درجه حرارت مناسب و رعایت سیکل خواب و بیداری، طبق پروتکل استاندارد نگهداری از حیوانات آزمایشگاهی، در مرکز تکثیر و رشد حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی قزوین استفاده میشود. تعداد تخمین زده شده در این مطالعه حدود ۵۰ سر حیوان می باشد. -ایجاد مدل اولیگواسپرمی تزریق ۲۰ mg/kg بوسولفان به طریقه داخل صفاقی -تهیه عصاره دارچین و رازیانه حل کردن ۲۴ گرم پودر دارچین در ۲۰ سی سی الکل اتیلیک طبی ۹۶ درصد، سپس ۲۴ ساعت نگهداری در دمای اتاق، قرار دادن محلول فوق بروی شیکر به مدت ۴ دقیقه، سپس صاف کردن محلول به دست آمده و خشک کردن کاغذ صافی و پودر باقی مانده بروی آن. با مقایسه اختلاف وزن پودر باقی مانده بروی کاغذ صافی و مقدار اولیه دارچین، میتوان به میزان دارچین حل شده پی برد. سپس جهت حذف الکل، محلول فوق در محیط اتاق و در جای عاری از آلودگی به مدت چهل و هشت قرار داده میشود تا الکل تبخیر شود. وقت حجم محلول به حدود ۵ سی سی رسید با اضافه کردن نرمال سالین، حجم محلول را به ۱۵۰ سی سی میرسانیم. -گروههای آزمایشی گروه کنترل یا شاهد: حیوانات سالم بدون انجام هیچ مداخله ای گروه شم: حیوانات تیمار شده با بوسولفان+ درمان با آب مقطر گروه تجربی ۱: حیوانات تیمار شده با بوسولفان+ درمان با عصاره دارچین با دوز ۲۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن گروه تجربی ۲: حیوانات تیمار شده با بوسولفان+ درمان با عصاره رازیانه با دوز میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن گروه تجربی ۳: حیوانات تیمار شده با بوسولفان+ درمان با عصاره دارچین+ رازیانه با دوز میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن روش نمونه گیری (sampling procedures): بیهوشی عمیق حیوان به کمک تزریق کتامین و زیلازین : ۱۰۰ mg/kg کتامین و ۱۰ mg/kg زیلازین خونگیری از قلب حیوان جهت بررسی سطح سرمی تستوسترون با کمک کیت سنجش این هورمون خارج نمودن بیضه ها و توزین آنها انتقال بیضه و اپیدیدیم به داخل فیکساتیو و بعد از آماده سازی و تهیه لام، رنگ آمیزی H&E جهت مطالعات بافتی عکس برداری از مقاطع تهیه شده با میکروسکوپ مجهز به دوربین و شمارش سلولها و اندازه گیری قطر لوله ها با استفاده از نرم افزار Image-J.</p>
بیان مسأله و بررسی متون	<p>یکی از مسایل پیچیده علم پزشکی ناباروری است. ناباروری مشکلی است که در سراسر جهان تمامی جوامع با آن درگیر هستند و پیامدهای روانی- اجتماعی را به دنبال دارد. اختلال در تولید و عملکرد اسپرم و آسیب در روند اسپرماتوژنز از شایع ترین علل ناباروری مردان به شمار می رود. تروما یا نقایص آناتومیکی در سیستم تناسلی و یا استفاده از برخی داروها برای درمان بیماریها، باعث اختلال در تولید اسپرم و در نهایت منجر به ناباروری می شود. یکی از عمده ترین مواردی که در مردان و زنان مبتلا به سرطان ایجاد نگرانی می کند مساله ناباروری می باشد به ویژه آنان که در سن باروری بوده و تحت شیمی درمانی قرار می گیرند. از شناخته شده ترین عوارض داروهای ضد سرطان، ایجاد اختلال در روند اسپرماتوژنز می باشد که در موارد زیادی منجر به ناباروری می گردد. داروهای با خاصیت آلکیل کننده بیشترین اثرات سوء را روی بیضه ایجاد می کنند [۱]. گروه آلکیل کننده ها مثل بوسولفان، سپس پلاتین، سیکلوفسفامید و ایفوسفامید هستند. بوسولفان یک داروی شیمیایی با کاربرد گسترده برای درمان سرطان می باشد. تجویز بوسولفان به بیماران مرد مبتلا به سرطان بدخیم میتواند منجر به ناباروری دائم یا موقت در آنها گردد. به نظر می رسد که اختلال ایجاد شده در اسپرماتوژنز، پس از درمان با بوسولفان ناشی از خاصیت آلکیل کننده آن و به طور عمده اثر آن بر روی سلولهای بنیادی</p>

اسپرمتوگونی است. همچنین در مطالعه عملکرد ناشی از فقدان سلول های زایا لوله های سمی نفروس از بوسولفان استفاده شده است [۲]. بوسولفان به دلیل خاصیت الکیله کنندگی DNA دارای تاثیر سوء به سلولهایی است که دارای قدرت تقسیم بیشتری هستند، به همین دلیل بیشترین اثر خود را روی اسپرمتوگونیا میگذارند [۳، ۴]. دارچین گیاهی است معطر و مطبوع که از نظر ترکیبات شیمیایی دارای روغن های فرار، سینامون آلدئید، ترپنها، سینامیل الکل، فلاندرن و سافرول می باشد [۵]. استناد به شواهد به دست آمده از مطالعات مختلف، تایید کننده این حقیقت است که عصاره دارچین در بهبود عملکرد سیستم تولید مثل در موش های آزمایشگاهی موثر بوده است [۶-۹]. رازیانه نیز با نام علمی *Fennel (Foeniculum vulgare)*، یکی دیگر از گیاهان دارویی رایج در بین مردم ساکن ایران، هند و چین است که به مصارف درمانی متعددی میرسد [۱۰]. نقش این گیاه در تولید استروژن آن را به مصارف زیادی در بین زنان رایج نموده است که از جمله آن تقویت قوای جنسی می باشد ولی از تاثیر آن بروی سیستم تناسلی مذکر نتایج مشابهی بدست نیامده است [۱۱، ۱۲]. با توجه به تحقیقات اندک انجام شده بروی اثر رازیانه در سیستم تناسلی مذکر و وجود تناقض بین نتایج موجود، و با تاکید بر اینکه عصاره دارچین در درمان عوارض جنسی ناشی از دیابت در بیماران دیابتی کاربرد داشته است و نتایج مفیدی حاصل نموده است، پیش بینی می شود که مصرف این عصاره به تنهایی و یا به صورت ترکیبی بتواند در کاهش آسیب های وارده به سلولهای جنسی و سلولهای تولید کننده هورمون تستوسترون موثر باشد. در این مطالعه بر آنیم که به بررسی اثر ترکیبی عصاره دارچین و رازیانه در بهبود عملکرد جنسی موشهای نر بالغی بپردازیم که در اثر تزریق بوسولفان دچار اولیگواسپرمی و آزواسپرمی شده اند، امید که نتایج این مطالعه بتواند افق جدیدی جهت بهبود آسیب های وارده به سلولهای جنسی جوانان مبتلا به کانسر که قبلا تحت شیمی درمانی قرار گرفته اند و اکنون تصمیم به باروری دارند، ایجاد کند. بررسی متون دارچین گیاهی با نام علمی سینامونوم زینالیکوم و متعلق به خانواده برگ بوهاست. این گیاه گرچه بیشتر به عنوان چاشنی در آشپزی و شیرینی پزی کاربرد دارد ولی از مصارف درمانی بسیار وسیع آن نباید غافل بود. دارچین یکی از قدیمی ترین گیاهان داروی است که در طب سنتی ایران و هند توجه خاصی به آن شده است [۱۳]. نتایج تحقیقات نشان دهنده افزایش میزان هورمونهای FSH و LH در موشهای تیمار شده با عصاره الکی دارچین به صورت داخل صفاقی و در دوزهای ۵۰، ۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم به مدت ۲۰ روز است، که میتواند ناشی از اثرات این ترکیب بر محور هیپوتالاموس هیپوفیز بیضه و در نهایت افزایش هورمونهای مذکور باشد [۱۴]. محور هیپوتالاموس هیپوفیز نیز میتواند تحت تاثیر عوامل کنترلی مثبت و یا منفی چون نیتربیک اکساید قرار گیرد. این ملکول سبب افزایش سطح گنادوتروپین ها و LH، افزایش فعالیت اسپرم و القای نعوظ در مردان شود [۱۵، ۱۶] همچنین ناقل های عصبی دیگری چون اپی نفرین با فعال سازی سنتز نیتربیک اکساید سبب تحریک هورمون آزاد کننده LH و در نهایت افزایش ترشح LH میشود [۱۷] تحقیقات نشان دهنده این واقعیت است که ترشح نوراپی نفرین تحت تاثیر سیناماللدئید (عمده ترین ترکیب دارچین)، افزایش می یابد، به این صورت که این ترکیب موجب اتصال یون کلسیم به غشاء و آزاد سازی CAMP شده و در نتیجه افزایش ترشح نور اپی نفرین می شود. هورمون لپتین نیز به واسطه سنتز نیتربیک اکساید عصبی باعث افزایش ترشح FSH می شود. بنابراین تحقیقات موجود علت افزایش هورمونهای FSH و LH را نتیجه اثر مستقیم یا غیر مستقیم ترکیبات دارچین به ویژه سیناماللدئید در افزایش سنتز نیتربیک اکساید میدانند [۱۸]. از سویی دیگر مدرسی و همکارانش نشان دادند که در دوزهای ۵۰ mg/kg و ۱۰۰ mg/kg سطح سرمی تستوسترون افزایش یافته که به افزایش میزان LH در این دوزها و تاثیر مستقیم آن بر سنتز تستوسترون نسبت داده شده است اما میزان تستوسترون در دوزهای ۲۰۰ mg/kg و ۴۰۰ mg/kg دچار کاهش شده در حالیکه در همین دوز میزان LH همچنان در حال افزایش است [۱۴]. کاهش میزان تستوسترون در این حالت را به افزایش میزان لپتین مرتبط دانسته اند چراکه لپتین عاملی است در افزایش استروژن و کاهش آندروژن [۱۹]. همینطور که در دوزهای مذکور با کاهش میزان هورمون آزاد کننده LH رو به رو هستیم که میتواند علت احتمالی دیگر در کاهش میزان ترشح تستوسترون باشد چراکه این هورمون سبب افزایش ترشح FSH و LH شده و از طرفی با کاهش گیرنده های LH موجود در بیضه از سنتز و ترشح تستوسترون جلوگیری می کند [۱۴]. در مطالعات دیگر نیز ترکیب دلتا-کادنین موجود در دارچین را فاکتور موثر دیگر در جهت افزایش میزان تستوسترون دانسته اند [۲۰]. تحقیقات موید آن است که مصرف

خوراکی عصاره دارچین حداقل برای ۶۵ روز در موشهای دیابتی که با کاهش عملکرد بیضه ها رو به رو بوده اند نتایج مفیدی مبنی بر افزایش وزن بیضه و سمینال وزیکل، بهبود کیفیت و وزن ماده منی، افزایش تعداد، فعالیت، **Viability** و تحرک اسپرم، کاهش تعداد اسپرم های غیر طبیعی و در نهایت افزایش سطح سرمی تستوسترون خون به دنبال داشته است [۹]. مطالعات دیگر ثابت کرده اند که نوروپاتی و اختلالات عروقی در بیماران دیابتی می تواند مرتبط با نقص عملکرد جنسی آنها باشد که در این صورت مصرف عصاره دارچین در این بیماران همزمان با بهبود سیستم تولید مثل، مشکلات دیگر آنها که ناشی از اختلال عروقی و عصبی است را نیز کاهش میدهد [۲۱]. دارچین همچنین بصورت ترکیبی همراه با سایر گیاهان دارویی و حتی ویتامین ها جهت مصارف درمانی مورد استفاده قرار میگیرد، به عنوان مثال ترکیب دارچین با ویتامین های **A-B-C** و **E** نیز سبب افزایش کارکرد سد خونی بیضه ای و در نتیجه حفاظت از **DNA** اسپرم در مقابل استرس های اکسیداتیو ایجاد شده توسط رادیکالهای آزاد شده است [۲۲]. تجویز عصاره دارچین با نتایجی چون افزایش وزن بیضه و اپیدیدیم، افزایش کیفیت اسپرم و کاهش سطح **LPO** و کاهش میزان آپوپتوزیس در رده سلولهای جنسی توام بوده است [۲۳]. رازیانه نیز یکی دیگر از گیاهان دارویی با خواص فارماکولوژیکی متعدد است که در طب سنتی کشورهای شرق آسیا چون هند و چین و ایران از دیر باز مورد استفاده بوده است. از خواص این گیاه میتوان به اثرات ضد قارچ، ضد اضطراب، ضد باکتری، ضد کولیک های روده، ضد دیابت و اشاره کرد، در این میان اثر محرک و مولد تولید استروژن بودن رازیانه مورد توجه خاص بوده که در بسیاری موارد چون افزایش میل جنسی در جنس مونث، تسهیل زایمان، رفع درد های قاعدگی و افزایش ترشح شیر مورد استفاده قرار گرفته است [۱۰]. ماده موثره این گیاه را آناتول، دی آناتول و فوتوآناتول دانسته اند. علیرغم اینکه بیشترین مطالعات انجام شده بروی اثرات جنسی رازیانه بر جنس مونث انجام شده است ولی تحقیقاتی نیز موجود هست که به تاثیر آن بروی سیستم تناسلی مذکر میپردازد. شواهد حاکی از آنست که مصرف ۱۵ روزه رازیانه به شکل تزریق داخل صفاقی در دوزهای ۱۴۰-۷۰-۳۵ mg/kg و ۲۸۰ در موشهای صحرایی سبب کاهش قابل توجه میزان هورمونهای تستوسترون، **FSH** و **LH** شده است [۱۲]. اما نتایج مطالعه ای دیگر توسط همین محقق بروی اثر رازیانه در سیستم تناسلی مذکر دارای تناقض با نتایج مطالعه بالا است، ابراهیم و همکارانش این بار به بررسی تاثیر آنتی اکسیدانی رازیانه بروی سیستم تناسلی موشهایی پرداختند که به علت مجاورت با دود تنباکو دچار آسیب های جدی در سیستم تناسلی خود شده بودند، این آسیب ها شامل جدا شدن اسپرماتوگونی ها از غشاء پایه، ضخیم شدن جدار لوله های سمی نفروز و نکروز وسیع اسپرماتوسیت ها بود. این گروه محقق سپس حیوانات مذکور را برای ۶۰ روز تحت درمان با عصاره رازیانه به شکل خوراکی و با دوز ۱ mg/kg قرار دادند و سپس کاهش شدت تخریب لوله ها و افزایش تعداد اسپرماتوسیت ها و اشکال بالغ اسپرم را مشاهده کردند که حاکی از تاثیر مثبت این درمان در این مطالعه بود [۱۱].



منابع

1. Howell, S.J. and S.M. Shalet, Spermatogenesis after cancer treatment: damage and recovery. *Journal of the National Cancer Institute. Monographs*, 2004(34): p. 12-17.
2. Schrader, M., et al., The impact of chemotherapy on male fertility: a survey of thebiologic basis and clinical aspects. *Reproductive Toxicology*, 2001. 15(6): p. 611-617.
3. Udagawa, K., et al., GnRH analog, leuprorelin acetate, promotes regeneration of rat spermatogenesis after severe chemical damage. *International journal of urology*, 2001. 8(11): p. 615-622.
4. Brinster, R.L., Germline stem cell transplantation and transgenesis. *science*, 2002. 296(5576): p. 2174-

.2176

- Nagano, M., M.R. Avarbock, and R.L. Brinster, Pattern and kinetics of mouse donor spermatogonial .5
stem cell colonization in recipient testes. *Biology of Reproduction*, 1999. 60(6): p. 1429-1436
- Brinster, C.J., et al., Restoration of fertility by germ cell transplantation requires effective recipient .6
preparation. *Biology of Reproduction*, 2003. 69(2): p. 412-420
- Mathew, S. and T.E. Abraham, Studies on the antioxidant activities of cinnamon (*Cinnamomum verum*) .7
bark extracts, through various in vitro models. *Food Chemistry*, 2006. 94(4): p. 520-528
- Anderson, R., et al., The effect of cinnamon on diabetes in adult male rats. *Isolation Food Chem*, 2004. .8
.14: p. 52-70
- Singh, G., S. Maurya, and C.A. Catalan, A comparison of chemical, antioxidant and antimicrobial .9
studies of cinnamon leaf and bark volatile oils, oleoresins and their constituents. *Food and Chemical*
Toxicology, 2007. 45(9): p. 1650-1661
- Kamath, J.V., A. Rana, and A. Roy Chowdhury, Pro?healing effect of *Cinnamomum zeylanicum* bark. .10
Phytotherapy Research, 2003. 17(8): p. 970-972
- Khan, A., et al., Cinnamon improves glucose and lipids of people with type 2 diabetes. *Diabetes care*, .11
.2003. 26(12): p. 3215-3218
- Nir, Y., et al., Controlled trial of the effect of cinnamon extract on *Helicobacter pylori*. *Helicobacter*, 2000. .12
.5(2): p. 94-97
- Skidmore, R., *Handbook of Herbs and Netura Sup-plemnts*. 2002, St Louis, Mosey .13
- Shagauo, R. and A. Davidson, The effect of *Cinna-momum zeylanicum* on histological structure of testis .14
in rats. *Endocrinology*, 2006. 63: p. 241-252
- Jahromi, V.H., K. Parivar, and M. Forozanfar, The effect of cinnamon extracton spermatogenesis .15
hormonal axis of pituitary gonad in mice. *Iranian Journal of Applied Animal Science*, 2011. 1(2): p. 99-103
- Shalaby, M. and S.M. Mounair, Effect of zingiber officinale roots and cinnamon zeylanicum bark on .16
fertility of male diabeticrats. *Global Veterinaria*, 2010. 5(6): p. 341-347
- Ramalho-Santos, J., S. Amaral, and P.J. Oliveira, Diabetes and the impairment of reproductive function: .17
possible role of mitochondria and reactive oxygen species. *Current diabetes reviews*, 2008. 4(1): p. 46-54
- Moselhy, S.S. and H.K. Ali, Hepatoprotective effect of cinnamon extracts against carbon tetrachloride .18
induced oxidative stress and liver injury in rats. *Biological research*, 2009. 42(1): p. 93-98
- Yoshimura, Y., et al., Impact of oxidative stress and supplementation with vitamins E and C on testes .19
morphology in rats. *Journal of Reproduction and Development (Japan)*, 2006
- Agarwal, A., et al., Reactive oxygen species as an independent marker of male factor infertility. *Fertility* .20
and sterility, 2006. 86(4): p. 878-885
- Yen, G.-C. and P.-D. Duh, Antioxidative properties of methanolic extracts from peanut hulls. *Journal of* .21
the American Oil Chemists' Society, 1993. 70(4): p. 383-386

- Khaki, A., Effect of Cinnamomum zeylanicum on Spermatogenesis. Iranian Red Crescent Medical Journal, 2015. 17(2).22
- JEDLINSKA-KRAKOWSKA, M., et al., Impact of oxidative stress and supplementation with vitamins E and C on testes morphology in rats. Journal of Reproduction and Development, 2006. 52(2): p. 203-209.23
- Yüce, A., et al., Effectiveness of cinnamon (Cinnamomum zeylanicum) bark oil in the prevention of carbon tetrachloride-induced damages on the male reproductive system. Andrologia, 2014. 46(3): p. 263-272.24
-